

(Aus dem Physiologischen Institut der Universität Köln.)

## Die Wirkung von Rb-, Cs-, NH<sub>4</sub>- und Li-Salzen auf das Froschherz.

Von

Heinrich Jentgens.

Mit 3 Textabbildungen.

(Eingegangen am 21. Dezember 1936.)

Über die Vertretbarkeit des Kaliums in biologischen Flüssigkeiten (Nährlösungen u. a.) durch andere einwertige Kationen liegt eine Reihe von Untersuchungen vor, die sich zum Teil für, zum Teil gegen die Möglichkeit dieser Vertretbarkeit aussprechen.

*S. Ringer*<sup>44</sup> war wohl der erste, der in Versuchen am Froschherzen feststellte, daß die physiologische Wirkung von Rb- und Cs-Salzen auf das Froschherz der von K-Salzen sehr ähnlich ist. *Zwaardemaker* und seine Schüler<sup>19, 57-61</sup>, die sich mit der Frage der Radioaktivität des K, Rb, Cs u. a. befaßten, haben dann oft die Befunde von *Ringer* bestätigt. Sie fanden aber, daß nur ungereinigtes Cs geeignet ist, K zu vertreten (*Zwaardemaker*<sup>58</sup>, *Smits*<sup>49</sup>, *van Dishoek*<sup>11</sup>). Wird Cs gereinigt, verliert es seine Radioaktivität und damit nach den obengenannten Autoren seine biologische Wirkung. Inzwischen sind eine Reihe von Tatsachen<sup>17, 20, 28, 55</sup> veröffentlicht worden, die es unwahrscheinlich machen, daß die biologische Wirkung des K wirklich in erster Reihe auf seine Radioaktivität zurückzuführen ist, und dafür sprechen, daß auch die Vertretbarkeit des K durch Rb und andere einwertige Kationen nichts mit ihrer Radioaktivität zu tun hat. Auch *Roffo* und *Ramirez*<sup>46</sup> beobachteten am Hundeherzen, *Dubière* und *de Borggraef*<sup>13</sup> am Froschherzen, daß Rb ähnlich, nur etwas schwächer als äquimolekulare KCl-Mengen wirkt. *Th. Ullmann*<sup>53</sup> konnte nach genauen und eindeutigen Versuchen mit der Filterblättchenmethode<sup>20, 29</sup> von *Kisch* feststellen, daß die Reizbildung des Froschherzens durch RbCl in etwas schwächerer, aber grundsätzlich ganz gleicher Weise beeinflußt wird wie durch isomolekulare KCl-Lösungen.

Für einen Unterschied in der biologischen Wirksamkeit zwischen K einerseits und Rb und Cs andererseits sprechen die Angaben von *Scharrer* und *Schropp*<sup>48</sup> und von *Allen* und *Gottwick*<sup>1</sup>, die in Versuchen an Pflanzen fanden, daß Rb sowohl wie Cs und Li in keinem Falle das K ersetzen können und daß bei teilweisem oder vollem Ersatz des K durch äquimolare Mengen der genannten Kationen die Pflanzen zugrunde gehen. *Stambury*<sup>50</sup> berichtet, daß die Zellen von *Nitzschia closterium* sich sowohl in K- als auch in Rb-haltigen Lösungen vermehren.

1925 fanden *Külz* und *Pauls*<sup>32</sup> beim Studium der pharmakologischen Wirkung der Cs-Salze am isolierten Herzen eine negativ inotrope Wirkung. Im Zusammenhang mit seinen Arbeiten über das Wesen der Herzreizbildung hat *B. Kisch*<sup>20-26</sup> sich auch mit der Frage der Wirksamkeit des Cs befaßt. *Kisch* und *Giliberti*<sup>50</sup> fanden, daß Cs die Reizbildung hemmt, die Erregungsleitung etwas verschlechtert und die Herzkontraktilität mindert.

Über den Einfluß der Ammoniumsalze auf das Herz liegen gleichfalls eine Reihe von Arbeiten vor (*Backmann*<sup>2</sup>, *Bassani*<sup>3</sup>, *Haberland*<sup>14</sup>, *Lingle*<sup>35</sup>, *Ringer*<sup>43, 45</sup>). Grundsätzlich wirken die NH<sub>4</sub>-Salze den K-Salzen ähnlich (*Busquet*<sup>8</sup>, *Westenbrink* und *Arons*<sup>54</sup>). Es wird sowohl eine negativ chronotrope (*Lussana*<sup>38</sup>, *Lindemann*<sup>34</sup>) wie eine positiv chronotrope Wirkung beschrieben (*Pickering*<sup>42</sup>, *Carlson*<sup>10</sup>, *Kisch*<sup>20</sup> u. a.).

Auch die bisherigen Angaben über die pharmakologische Wirkung der *Li-Salze* widersprechen einander stark (*Bener*<sup>4</sup>, *Bornstein*<sup>5, 6</sup>, *Busquet*<sup>8</sup>, *Dubiére*<sup>12</sup>, *Israel*<sup>18</sup>, *Kisch*<sup>20, 27</sup>, *Lingle*<sup>35</sup>, *Mengani*<sup>39</sup>, *Moracci*<sup>40</sup>, *Scharrer* und *Schropp*<sup>48</sup>, *Zondeck*<sup>55</sup>).

Da somit die Frage der biologischen Wirkung der einwertigen Kationen noch nicht eindeutig geklärt ist, habe ich auf Veranlassung von Herrn Prof. *Kisch* in der vorliegenden Arbeit den Einfluß von Rb-, Cs-, NH<sub>4</sub>- und Li-Salzen auf das Froschherz untersucht. Die Versuche wurden in Fortsetzung früherer Arbeiten von *Kisch*<sup>20-29</sup> über die Beeinflussung der Herztätigkeit durch neutrale Salze ausgeführt.

### Methode.

Die Frösche, Temporarien und Esculenten von 25—100 g Gewicht stammten aus verschiedenen Fängen vom Herbst und Frühjahr. Die Versuche wurden von Januar bis Juli durchgeführt. Einige Versuche wurden auch an Schildkröten, *Testudo graeca*, die vorher zu anderen Versuchen gebraucht worden waren, ausgeführt. Die Frösche wurden mit einer besonderen Zange durch Durchquetschung der Medulla getötet und dann Rückenmark und Großhirn ausgebohrt. Der Vagus wurde an der rechten Seite freipräpariert. Die Tätigkeit von Vorhof und Kammer wurde mit der Suspensionsmethode verzeichnet. Für die Reizung des Vagusstammes am Halse (gereizt wurde in allen Fällen der rechte Vagusstamm) wurde ein Schlitteninduktorium mit 10000 Windungen im Sekundärkreis verwandt. Der Primärstrom betrug 4 Volt. Der Rollenabstand wird im einzelnen angegeben. Im Durchschnitt wurde der Vagus 5 Sek. gereizt. Die Frequenz des *Wagnerschen* Hammers betrug 25 Schwingungen pro Sekunde. Zur Vagusausschaltung wurde ein mit 0,1% Atropinlösung getränkter Wattebausch auf Vorhof und Kammer gelegt. Das Herz wurde in situ von der Vena cava inferior aus durchströmt. Mittels Fünfwegehahns konnte es abwechselnd unter gleichem Druck (5—7 cm Wasser) und mit konstanter Strömungsgeschwindigkeit (10—20 Tropfen pro 60 Sek.) aus *Mariotteschen* Flaschen mit den verschieden zusammengesetzten Nährlösungen durchströmt werden. Die Aorta wurde links angeschnitten, so daß die Nährlösungen ohne besonderen Druckwiderstand abfließen konnten.

*Benutzte Lösungen und angewandte Abkürzungen.* Die Zusammensetzung der normalen Ringerlösung (NR) war: 0,65% NaCl; 0,02% CaCl<sub>2</sub>; 0,01% KCl; 0,1% NaHCO<sub>3</sub>; 0,01% NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>. Als NR—K wird dieselbe Lösung ohne Kalium, als NR—K + Rb wird dieselbe Lösung ohne Kalium mit Zusatz von Rubidium, als NR + Rb wird normale Ringerlösung mit Rubidiumzusatz bezeichnet usw. Die Lösungen mit Cs-, NH<sub>4</sub>-, Li-Zusatz sind in entsprechender Weise bezeichnet, z. B. NR + Cs, NR—K + Cs usw. Die einwertigen Kationen wurden in Form ihrer Chloride angewandt. Alle Lösungen wurden auf Konstanz des p<sub>H</sub>-Wertes 7,4 mit m-Dinitrophenol als Indicator nach der Methode von *Michaelis* geprüft. Genaue potentiometrische Messungen mit stehender Wasserstoffblase ergaben, daß das p<sub>H</sub> dieser Ringerlösungen, wie sie auch zu den früheren Versuchen von *Kisch* verwandt worden sind, in Wirklichkeit 7,9 beträgt. Der Unterschied zwischen dem Ergebnis der colorimetrischen und der potentiometrischen Messung ist bei der schwach gepufferten Ringerlösung auf den Säurefehler des verwandten Indicators zurückzuführen. Alle kalifreien Lösungen wurden auf ihren K-Gehalt geprüft. Die verwandten Salze wurden von der Fabrik als chemisch reinst bezogen.

Die Wirkung der vier Salze wurde ferner mit der Filterblättchenmethode von *Kisch*<sup>20, 29</sup> untersucht. Dabei wurden Filterblättchen (FB) von 1—10 qmm Größe mit den einzelnen Salzlösungen getränkt und auf die Orte der Reizbildung gelegt.

### Versuchsergebnisse.

Im folgenden werden die Versuchsergebnisse in der Weise besprochen werden, daß zunächst zusammenhängend die Wirkung der untersuchten Salze Rb, Cs, NH<sub>4</sub> und Li auf *Reizbildung*, *Erregungsleitung* und *Kontraktibilität* behandelt wird. Dann wird der Einfluß der untersuchten Kationen auf die *Wirkung der Reizung* des rechten Vagosympathicus auf das Herz besprochen werden; schließlich findet sich in einem zusammenfassenden Abschnitt eine vergleichende Zusammenstellung bezüglich der Wirkung des Kaliums und der untersuchten anderen Ionen auf die Teilfunktionen des Herzens.

#### I. Die Wirkung der verschiedenen Salze auf die Reizbildung (Schlagfrequenz).

1. *Normale Ringerlösung + Rb, Cs, Li, NH<sub>4</sub>*. Wird ein Froschherz nach anfänglicher Durchströmung mit NR mit NR + RbCl in Konzentrationen von 0,01—0,15% (m/1000—m/100) durchströmt, so tritt eine mit Steigerung der Konzentration zunehmende Frequenzabnahme auf. Die Frequenzabnahme betrug im Durchschnitt 28%. Diese Wirkung des Rb ist auf keinen Fall als eine allein über den Vagus erfolgende anzusehen; denn die Verlangsamung tritt auch nach Ausschaltung des Vagus durch Atropin auf. Die geschilderte Wirkung des Rb ist reversibel. Nach Rückschaltung auf NR schlägt das Herz nach kurzer Zeit wieder mit der ursprünglichen Frequenz. Dieser Versuch läßt sich am gleichen Herzen beliebig oft wiederholen.

Die durch Rb hervorgerufene Frequenzabnahme ist ähnlich der Herabsetzung der Schlagfrequenz durch Erhöhung des Kaliumgehaltes in der Nährlösung<sup>47, 52</sup> u. a. In eigenen Versuchen mit NR + KCl (0,01—0,074%) sah ich eine durchschnittliche Frequenzabnahme von 12%. Bei Ersatz des K durch äquimolare Mengen Rb ist nach den obigen Angaben die Frequenzabnahme größer (25%); bei Zufügung von Rb zu NR ist sie noch größer (28%). Daraus geht hervor, daß eine gewisse synergistische Wirkung von K und Rb bezüglich der Frequenzabnahme besteht.

Andererseits bestehen gewisse quantitative Unterschiede bezüglich der Giftwirkung von K und Rb. Während KCl in einer Konzentration von etwa 0,075% (m/100) schon in jedem Fall zum absoluten Stillstand des Herzens führt, ist ein Stillstand des Herzens bei Durchströmung mit Rb-haltigen Lösungen erst dann mit Sicherheit zu erwarten, wenn die Konzentration des Rb größer ist als m/50. Vereinzelt kann man allerdings schon einen Stillstand der Herztätigkeit bei niedrigeren Konzentrationen sowohl des K wie des Rb beobachten. Aber auch in diesen Fällen ist bei Anwendung äquimolarer Lösungen die Wirkung des K stärker als die des Rb. Sowohl ein unter K- als auch ein unter Rb-Wirkung stillstehendes Froschherz kann selbst nach ungefähr 1 Stunde noch durch Durchströmung mit NR zum spontanen Schlagen gebracht werden.

Bei Cs sind die Erscheinungen gleichartig; die Frequenzabnahme ist geringer.

NH<sub>4</sub> führt zu einer Frequenzsteigerung von 12—16%. Eine Wirkung des Lithiums auf die Reizbildung konnte ich nicht beobachten. Manchmal kam es bei Ernährung des Herzens mit NR + Cs zu periodischer

Frequenzänderung, wie man sie auch bei Einwirkung der zweiwertigen Kationen sehen kann. Diese durch Cs hervorgerufene Erscheinung wurde bereits in einer Arbeit von *Kisch* und *Giliberti*<sup>30</sup> als Rhythmik der Frequenzänderung beschrieben. (Auch bei Durchströmung mit NR + Rb konnte ich einmal periodische Frequenzänderungen beobachten.) Sowohl bei Durchströmung mit NR + Cs als auch mit NR — K + Cs läßt sich nicht immer sicher entscheiden, ob diese periodische Änderung der Frequenz auf eine periodische Änderung der Reizbildung oder der Erregungsleitung zurückzuführen ist. Untersuchungen hierüber sind noch im Gange. Auch bei Anwesenheit von Ammonium in der Nährlösung kommt es manchmal zu einer periodischen Änderung der Herzreizbildung und Kontraktilität, ähnlich wie sie bei Cs beobachtet wurde. Abb. 1 gibt die Kurve eines mit NR — K + NH<sub>4</sub> ernährten Herzens wieder.

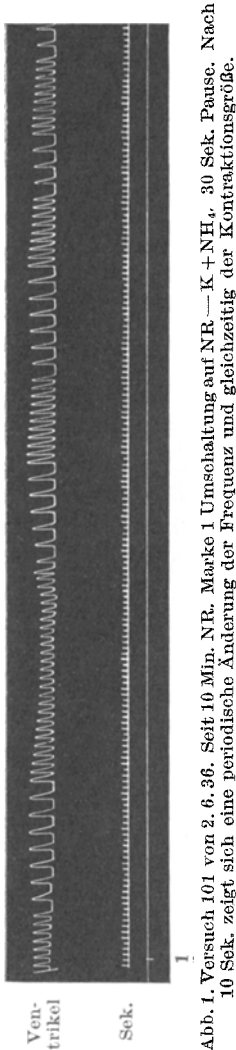


Abb. 1. Versuch 101 von 2. 6. 36. Seit 10 Min. NR. Mache 1 Umschaltung auf NR — K + NH<sub>4</sub>. 30 Sek. Pause. Nach 10 Sek. zeigt sich eine periodische Änderung der Frequenz und gleichzeitig der Kontraktionsgröße.

2. *Kaliumfreie Ringerlösung + Rb, Cs, NH<sub>4</sub>, Li.* Läßt man das K aus der Ringerlösung fort und ersetzt es durch Rb, so nimmt sowohl bei normalen als auch bei atropinisierten Tieren bei dieser Ernährung des Herzens die Frequenz ab (im Durchschnitt 25%). In diesem Falle treten die sonst bei K-Mangel beobachteten Überleitungsstörungen sowie die von *W. Herz*<sup>15</sup> beobachtete verstärkte Vaguswirkung nicht auf.

Ersetzt man K durch Cs, so findet man, daß Cs nicht, wie Rb, in der Lage ist, K für längere Zeit zu vertreten. Man sieht bald Überleitungsstörungen, Alternans, 2:1 Rhythmus. Meist kommt es nach mehr oder minder langer Zeit (5—30 Min.) zum Stillstand. Mechanisch ist das Herz in diesem Falle noch erregbar. Auf faradische Reizung des Vagoaccelerans spricht es nicht mehr an.

Wird K in der Ringerlösung durch NH<sub>4</sub> ersetzt, so kommt es zunächst zu einer Beschleunigung, nach etwa 10—15 Min. zu einer starken Verlangsamung der Herzreizbildung, die etwa 15 Min. später zum Stillstand führt. Bei nicht zu langer Einwirkung des NH<sub>4</sub> ist auch hier wie bei Cs ein bestehender Stillstand durch Umschaltung auf NR wieder rückgängig zu machen.

Ersetzt man schließlich das Kalium in der Ringerlösung durch Li so kommt es schnell zu Überleitungsstörungen und Stillstand des Herzens.

Ebenso wie K-Überschuß führt bekanntlich auch K-Mangel zum Stillstand des Froschherzens. Ein durch Kalientziehung stillstehendes Herz, das auf elektrische Reizung des Vagoaccelerans nicht mehr anspricht, kann durch Zufuhr von Rb wieder zum Schlagen gebracht werden. Die Frequenz steigt allmählich an, bis die für Rb-haltige Ringerlösung auch sonst beobachtete Norm erreicht ist. Rb ersetzt also in diesem Punkt K vollständig. Wird dagegen ein durch Kalientziehung stillstehendes Herz mit  $\text{NR} - \text{K} + \text{Cs}$  oder  $\text{NR} - \text{K} + \text{NH}_4$  oder  $\text{NR} - \text{K} + \text{Li}$  ernährt, so sind bei  $\text{NH}_4$  für  $\frac{1}{2}$  Stunde, bei Cs für wenige Minuten und bei Li für Sekunden regelmäßige bzw. unregelmäßige Kontraktionen zu beobachten. Manchmal sind die dann entstehenden Störungen bzw. der Stillstand irreversibel.

3. *Lokalisierte Wirkung von Rb, Cs,  $\text{NH}_4$ , Li auf die Orte der Reizbildung.* Etwas anders wirken die untersuchten Salze bei Anwendung der Filterblättchenmethode von *Kisch*.

Wird ein mit RbCl getränktes Filterblättchen (FB) auf den Sinus oder auf den Vorhof gelegt, so tritt alsbald eine Frequenzsteigerung auf, die allmählich abklingt, wenn das FB wieder entfernt wird. Diese Frequenzsteigerung kann man erreichen mit FB, die in  $\text{m}/10$  (1,2%),  $\text{m}/100$  (0,12%),  $\text{m}/1000$  (0,012%) RbCl aber auch mit FB, die in  $\text{NR} - \text{K} + \text{Rb}$  getränkt sind. Entsprechend der Konzentration ist die Frequenzsteigerung sehr stark oder ganz schwach. Da erst jüngst die Wirkung des Cs mit der Filterblättchenmethode von *Kisch* und *Giliberti*<sup>30</sup> im hiesigen Institut untersucht worden ist, habe ich selbst keine weiteren Versuche unternommen. *Kisch* und *Giliberti* fanden, daß FB, die in Cs in  $\text{m}/500$  —  $\text{m}/5$ -Konzentration getränkt waren, die Herzfrequenz verlangsamten.

Ein in  $\text{NH}_4$  getränktes FB beschleunigt die Herzfrequenz ähnlich wie K und Rb. Die Beschleunigungen sind weniger hochgradig und darum kürzer als die äquimolarer Kalidosen. Filterblättchen, die in Li getränkt waren, hatten keinerlei Einfluß auf die Herzfrequenz. Die Ergebnisse von *Kisch* konnte ich damit bestätigen.

## II. Wirkung auf die Erregungsleitung.

Vielleicht ist es im Sinne einer Herabsetzung der atrioventrikulären Erregungsleitung zu deuten, daß bei der Erholung des durch K-Entzug vollkommen stillgesetzten Herzens durch Zufuhr von Rb die Vorhöfe viel früher zu schlagen beginnen als die Kammern. Bei Ernährung des Herzens mit  $\text{NR} + \text{Cs}$  oder  $\text{NR} + \text{NH}_4$  oder  $\text{NR} + \text{Li}$  sieht man, wie schon gesagt, Überleitungsstörungen im Sinne eines 2:1-Rhythmus vom Vorhof auf die Kammer, manchmal auch eine Hemmung der Erregungsleitung vom Sinus auf den Vorhof im Sinne eines 2:1:1-Rhythmus. Die Erregungsleitung wird also durch Cs auch bei unveränderter Frequenz verschlechtert. Durchströmung des Herzens mit  $\text{NR} - \text{K} + \text{NH}_4$ , + Cs, + Li führt schneller zu Störungen in der Erregungsleitung. Wieweit

dies auf den K-Mangel zurückzuführen ist, läßt sich nicht sicher entscheiden. Die Überleitungsstörungen sind manchmal irreversibel.

Führt man einem vorher K-frei ernährten Herzen wieder K in den üblichen Mengen zu, so tritt ein meist vorübergehender Stillstand des Herzens auf. Diese Erscheinung ist unter der Bezeichnung „Kalium-Paradoxon“ von *Libbrecht*<sup>33</sup> bereits beschrieben und von *Kisch*<sup>24</sup> genauer studiert worden. Nach *Kischs* Angaben liegt ihr in den meisten Fällen keine Reizbildungshemmung, sondern eine Hemmung der Erregungsleitung zugrunde. Sie ist auch bei atropinisierten Tieren zu beobachten. Das gleiche habe ich auch in den Fällen beobachten können, wo nach vorangehender Durchströmung mit NR — K auf NR — K + Rb, NR — K + Cs, NR — K + NH<sub>4</sub>, NR — K + Li umgeschaltet wurde. Von Interesse ist vielleicht die Tatsache, daß ein zweites Mal ein Stillstand des Herzens eintritt bei der Umschaltung von NR — K + Cs, NR — K + Li auf NR.

### III. Wirkung auf die Kontraktilität.

Die Beeinflussung der Kontraktilität durch Rubidium hängt sehr stark von der Konzentration ab. Während K im allgemeinen eine Herabsetzung der Kontraktilität bewirkt — nur wenige Autoren<sup>7, 31, 36, 37, 41</sup> berichten von einer positiv inotropen Kaliumwirkung — konnte ich bei Durchströmung mit niedrigem Rb-Gehalt m/1000 — m/700 (0,01—0,02%) nur in wenigen Fällen eine Abnahme der Kontraktionshöhe feststellen, eher eine ganz geringe Zunahme, die aber wohl auf die verminderte Frequenz zurückzuführen ist. Bei Durchströmung mit Rb-Zusatz (0,01 bis 0,02%) betrug die Zunahme der Amplitude 3,0% gerechnet vom Ausgangswert bei NR (= 100%). Bei höherem Rb-Gehalt 0,03—0,15% in der Ringerlösung jedoch kam es primär zu einer sehr starken Abnahme der Kontraktionshöhe. Auch die sekundär zu beobachtende geringe Zunahme, die weit unter dem Wert bei NR lag, ist zweifellos auf Rechnung der Frequenzabnahme zu setzen. Die Abnahme der Hubhöhe bei m/100 (0,12%) betrug rund 80%.

Auf die Kontraktilität wirkt Cs in geringem Maße hemmend ein. Die Hubhöhe nahm im Durchschnitt bei NR + Cs 7,3%, bei Durchströmung mit NR — K + Cs 10,8% ab. Bei Durchströmung mit NR + 0,2% Cs nahm die Kontraktionshöhe um 40—50% ab. Diese negativ inotrope Wirkung verschwindet wieder nach Umschaltung auf NR, ist also reversibel. Bei niedrigem NH<sub>4</sub>-Gehalt in der Durchströmungsflüssigkeit (0,01—0,05%) kommt es zu einer Abnahme der Kontraktionshöhe. Bei hohen Konzentrationen (0,05—0,2%) sah ich neben der starken Frequenzzunahme auch eine Zunahme der Kontraktionshöhe.

Li beeinflusste die Hubhöhe in unseren Versuchen sehr schwach und ungleichmäßig. Manchmal sah ich geringe Zunahmen. Die Differenzen

sind aber zu gering, um etwas Sicheres über die Beeinflussung der Kontraktilität aussagen zu können.

IV. *Beeinflussung der Vago-Sympathicusreizung durch Rb, Cs,  $\text{NH}_4$  und Li.*

Die untersuchten Kationen wirken nicht nur auf die Reizbildung, Erregungsleitung und Kontraktilität, sondern sie beeinflussen auch gleichzeitig die Wirkung der Vagoacceleransreizung auf das Froschherz. Diese Beeinflussung durch die genannten Salze ist so groß, daß nach Rückschaltung auf NR erst nach längerer Durchströmung der Effekt der elektrischen Vago-Sympathicusreizung wieder dem ursprünglich bei NR beobachteten entspricht. Die Wirkung der Vagusstammreizung ist ein besonders feiner Indicator, der gegebenenfalls angibt, ob noch eine Nachwirkung der untersuchten Salze im Herzen vorhanden ist, bzw. wann wieder die Versuchsbedingungen gegeben sind, wie sie vor der Durchströmung mit den genannten Salzen vorlagen.

Die Reizung des rechten Vagoaccelerans mit faradischem Strom in der von mir angewandten Weise bei Durchströmung mit NR führt in den meisten Fällen bei schwacher Reizung zu negativ inotroper, bei stärkerer zu negativ chronotroper Wirkung, die bei Anwendung einer noch größeren Reizstärke schließlich zum Stillstand führt. Es lassen sich also bei Reizung mit einer bestimmten Stärke aus der Wirkung vergleichsweise gewisse Rückschlüsse auf den Erregbarkeitszustand des Vagus bzw. des Herzens auf den Vagusreiz ziehen. Es ist übrigens bemerkenswert, daß Versuche im hiesigen Institut<sup>51</sup> ergeben haben, daß eine mit besonderen Methoden durchgeführte isolierte rechtseitige Acceleransreizung ebenfalls bei schwacher Reizung einen inotropen, bei stärkerer dann auch einen chronotropen Effekt zeigt.

Wie *ten Cate*<sup>9</sup> und *W. Herz*<sup>15</sup> zeigen konnten, läßt sich bei Froschherzen durch kalifreie Durchströmung die Vaguswirkung steigern im Gegensatz zu den Befunden früherer Untersucher (*Zondeck*<sup>56</sup> u. a.). Die Vagusreizung hemmt das Herz in allen Stadien der Kalimangelwirkung. Aus meinen Versuchen ergibt sich zunächst eine Bestätigung der Befunde von *ten Cate* und *Herz*. Darüber hinaus zeigt sich aber, daß bei Zugabe von K, Rb,  $\text{NH}_4$ , Cs und Li zur normalen Ringerlösung nicht nur die Vaguswirkung geschwächt wird, sondern auch oft in diesem Falle eine deutliche, vorher nicht sichtbare Acceleranswirkung zum Ausdruck kommt.

Im einzelnen ergab sich folgendes: Bei Durchströmung mit Zusatz von Rubidium ist die Hemmungswirkung der faradischen Vago-Sympathicusreizung bei gleicher Stärke und Dauer des Reizes schwächer als bei NR. Manchmal sieht man statt der vorher bei NR vorhandenen stark negativ chronotropen Wirkung, oft sogar statt eines Stillstandes unter sonst gleichen Bedingungen nur noch eine negativ inotrope Wirkung. Mitunter ist sogar ein positiv chronotroper Einfluß zu sehen. Nach Umschaltung auf NR wird der negative Effekt der Vago-Sympathicusreizung allmählich wieder stärker. Der Vorgang läßt sich

beliebig oft wiederholen. Läßt man das K bei gleichzeitigem Zusatz von Rb aus der Ringerlösung fort, so macht sich zuerst der Kalimangel bemerkbar. Die negativ chronotrope Wirkung der Reizung ist etwas stärker als bei NR. Nach wenigen Minuten aber ist der Einfluß der Vago-Sympathicusreizung auch hier wieder geringer als bei NR. Unter dem

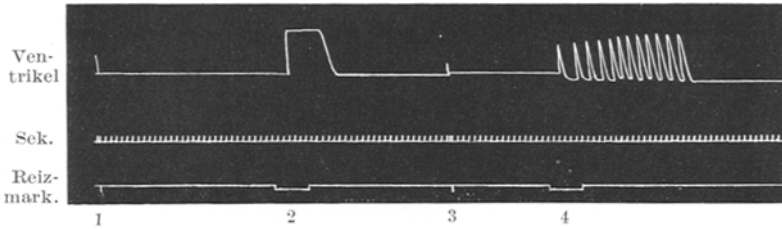


Abb. 2. Wirkung der Vagosympathicusreizung bei Ersatz des Kalium durch Rubidium. Versuch 57 vom 1. 4. 36. Herz 7 Min. mit NR—K ernährt. Herz steht still. Marke 1 Umschaltung auf NR—K+RB 0,02%. Nach 30 Sek. (Marke 2) Reizung des Vago-Sympathicus RA 18. Dauerkontraktion. Nach weiteren 60 Sek. (Marke 4) Wiederholung der Reizung. (Marke 3 20 Sek. Pause.)

Einfluß von Kaliummangel, also bei unkompensiertem Calciumüberschuß neigen Froschherzen u. a. zu einer Verlängerung der Systole bis zu Dauerkontraktionen (Plateaux systoliques). Vgl. hierzu *ten Cate*<sup>9</sup>, *W. Herz*<sup>15</sup>. Bei Ernährung des Herzens mit NR — K kommt es schnell

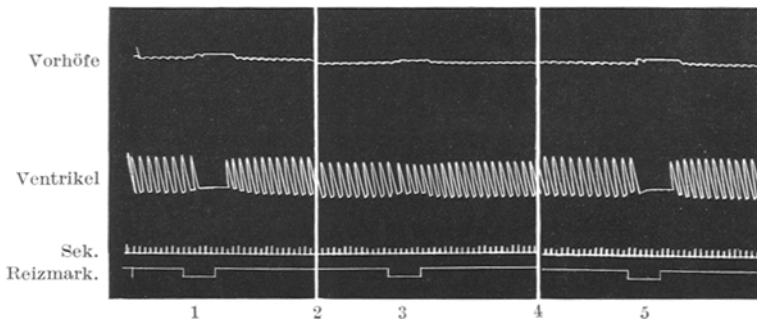


Abb. 3. Versuch 77 vom 14. 5. 36. Seit 10 Min. mit NR ernährtes Froschherz. Marke 1: Reizung des Vagosympathicus RA 15. Herz steht etwa 5 Sek. still. Von 2 an wurde Herz mit NR+NH<sub>4</sub> 0,02% ernährt. Nach 3 Min. Reizung des Vagosympathicus (Marke 3): schwach negativ inotrope und chronotrope Wirkung der Reizung. 4: Umschaltung auf NR. 3 Min. Pause. Marke 5: Reizung des Vagosympathicus hat dieselbe Wirkung wie zu Anfang des Versuchs.

zu sino-aurikulären und atrio-ventrikulären Überleitungsstörungen. In diesem Stadium oder im folgenden Stadium des Stillstandes löst ein Vagusacceleransreiz oft eine oder mehrere Dauerkontraktionen aus. Diese verlängerten Systolen sind nicht mehr zu beobachten, wenn nur eine Spur Rb im Herzen vorhanden ist. Abb. 2 zeigt eine solche Kurve.

Bei Caesium sind die Erscheinungen gleichartig. Auch bei Lithium sind die Ergebnisse ähnlich wie bei Rb, nur nicht so ausgesprochen. Der Vorgang ist reversibel und läßt sich oft wiederholen.



Bei Durchströmung mit NR + Ammonium ist ebenfalls nach wenigen Minuten, wie Abb. 3 zeigt, ein positiv chronotroper Effekt der Vago-acceleransreizung nachzuweisen. Bei Ersatz des K durch NH<sub>4</sub> wird im Gegensatz zur Wirkung von Rb und Cs die Vaguswirkung ähnlich wie bei Durchströmung mit NR — K in den meisten Fällen immer stärker.

Bei Zusatz der vier untersuchten Salze kommt es schließlich ebenso wie bei Zusatz von K zum NR einige Sekunden nach der Reizung des Vagosympathicus zu einer starken Zunahme der Hubhöhe und der Frequenz, die allmählich abklingt.

Wenn diese Tatsachen auch für eine Steigerung der Acceleranswirkung zu sprechen scheinen, so läßt sich aus diesen Versuchen doch noch nicht ohne weiteres sagen, wie weit hier die Ansprechbarkeit der gesamten autonomen auf das Herz wirkenden Fasern oder aber das Herz selbst betroffen wird.

#### V. Versuche an Schildkröten.

Die gleiche Wirkung der untersuchten Salze sowohl bei Anwendung der Durchströmungsmethode als auch bei der Filterblättchenmethode konnte ich ebenfalls an Schildkrötenherzen (*Testudo graeca*) beobachten. Es handelt sich also um eine allgemeine Herzwirkung der Salze und nicht um eine Wirkung, die für das Froschherz spezifisch ist. Denn die grundsätzlichen Ergebnisse der Versuche an Froschherzen lassen sich, wie *Kisch*<sup>26</sup> gezeigt hat, auch an Fischherzen und an Herzen neugeborener Katzen wiederholen.

#### Besprechung der Ergebnisse.

Die Versuche ergeben, daß den Kationen Rb, NH<sub>4</sub>, Cs und Li eine unmittelbare Wirkung auf sämtliche Teilfunktionen des Herzens zukommt. Daneben ändert sich unter ihrem Einfluß auch die Wirkung der faradischen Vago-Sympathicusreizung. Die Wirkung auf die einzelnen Teilfunktionen des Herzens ist aber zum Teil sehr verschiedenartig. Aus dieser Verschiedenartigkeit mögen sich manche der in der Literatur vorhandenen Widersprüche erklären; in einem großen Teil der vorliegenden älteren Arbeiten ist keine genauere Analyse bezüglich der Wirkung auf die einzelnen Teilfunktionen versucht worden, wenigstens ist dies nicht aus den Arbeiten zu entnehmen. Nach den eigenen Versuchsergebnissen läßt sich nicht einfach sagen, daß z. B. Rb oder irgendein anderes der untersuchten Kationen das K in der Nährlösung grundsätzlich ersetzen kann. Vielmehr können diese Kationen das K immer nur *bezüglich ganz bestimmter Teilfunktionen* mehr oder weniger ersetzen.

Die Durchströmungsmethode kann über das Problem der *Herzreizbildung* nur wenig Auskunft geben. Sie läßt keine genauere Analyse der Wirkung der untersuchten Salze auf einzelne Teilfunktionen zu. Die Verlangsamung der Schlagfrequenz im besonderen bei Durchströmung mit K- oder Rb-Zusatz beweist nicht, daß die Reizbildung gehemmt ist.

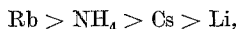
Das Mechanogramm zeigt uns nur, wie der Ventrikel bei dieser Durchströmung schlägt, also den Endeffekt der Salzwirkung auf das gesamte Herz. Inwieweit die Tätigkeit der einzelnen Herzabschnitte verändert ist, darüber gibt uns nicht einmal das Elektrokardiogramm ein klares Bild. Mitunter läßt sich allerdings schon bei der Inspektion der durch K- oder Rb-Zusatz verlangsamt schlagenden Kammer feststellen, daß z. B. der Sinus im Gegensatz dazu seine Frequenz beschleunigt hat. Besseren Aufschluß über die Fragen der Reizbildung gibt die Filterblättchenmethode nach *Kisch*. Ein mit Salzlösung getränktes Filterblättchen, das auf der Reizbildungsstelle liegt, kann praktisch nur an dieser Stelle wirken.

Hierbei wird die Herzreizbildung durch Cs verlangsamt, durch Li nicht beeinflußt und durch  $\text{NH}_4$ , Rb und K zunehmend beschleunigt, so daß sich mit dieser Methode für die Beeinflussung der Reizbildung (*chronotrope* Wirkung) folgende Reihe ergibt:



Das Problem der Beeinflussung der Reizbildung durch K oder Rb usw. ist aber recht kompliziert, wobei auf die grundsätzlichen Überlegungen von *Kisch*<sup>24</sup> hingewiesen werden kann. Die Ergebnisse der Filterblättchenmethode bei Ableitung des Elektrokardiogramms (unveröffentlicht), wie mitunter auch schon bei der Inspektion, beweisen jedenfalls, daß die verlangsamende Wirkung des K oder Rb bei der Durchströmung unter anderem auch auf einer Hemmung der Erregungsleitung beruht (vgl. unten S. 559). Bei der *Durchströmung* wird die Herzfrequenz durch Rb am stärksten, durch Cs am wenigsten verlangsamt. Li führt zu keiner Frequenzänderung,  $\text{NH}_4$  zu einer Beschleunigung. Ein durch Kalientziehung *stillgestelltes* Herz, das nicht mehr faradisch, wohl aber noch mechanisch erregbar ist, kann durch kalifreie Ringerlösung, der Rb,  $\text{NH}_4$ , Cs, Li in Konzentrationen von 0,01—0,3% (m/1000 — m/100 [m/50]) zugefügt ist, wieder zum Schlagen gebracht werden.

Es ergibt sich hier bezüglich des „K-Ersatzes“ in der Ringerlösung die Reihenfolge



wobei Rb am besten, Li am wenigsten als „K-Ersatz“ verwandt werden kann. Entsprechend wirken die genannten Ionen auch dann, wenn nach vorausgehender Durchströmung mit NR die betreffenden Ionen kalifreier Ringerlösung zugefügt werden.

Eine dem Kaliparadoxon entsprechende Erscheinung (das ist die Tatsache, daß geringer Kaliumzusatz bei einem kalifrei ernährten Herzen einen Stillstand, wie bei starkem Kaliumüberschuß bewirkt), ließ sich auch beobachten, wenn nach kurzdauernder kalifreier Ernährung des Herzens auf kalifreie, aber Rb-,  $\text{NH}_4$ -, Cs- oder Li-haltige Ringerlösung umgeschaltet wurde. Ein zweites in seiner Form dem obengenannten ähnliches Paradoxon tritt auf nach Umschaltung von NR — K + Cs.

oder NR — K + Li auf NR. Irgendein Unterschied zwischen dem Li-, Cs-, NH<sub>4</sub>-, Rb- oder K-Paradoxon konnte in den bisherigen Versuchen nicht festgestellt werden. Diese vorübergehende Änderung der Herztätigkeit tritt sowohl bei atropinisierten wie bei nichtatropinisierten Tieren auf. Sie hat also mit einer primären Vaguswirkung nichts zu tun. Faradische Vago-Sympathicusreizung hat anscheinend ebenso wenig Einfluß auf diese Erscheinung.

Bezüglich der Beeinflussung der *Erregungsleitung* (dromotrope Wirkung) läßt sich zusammenfassend folgende Reihenfolge der untersuchten Kationen aufstellen:



wobei K am stärksten, Li am geringsten hemmend auf die Erregungsleitung wirkt.

Die *Kontraktilität* (inotrope Wirkung) wird durch K am stärksten hemmend beeinflusst. Bei Durchströmung mit Rb-Zusatz nimmt die Hubhöhe weniger stark ab. Noch weniger hemmend wirken NH<sub>4</sub> und Cs. Li verändert die Kontraktilität nicht nachweisbar. Es ergibt sich also hier die Reihe:



#### Zusammenfassung.

1. Kaltblüterherzen wurden in situ von der Vena cava inf. bei angeschnittener Aorta durchströmt und die Wirkung von Rb-, Cs-, NH<sub>4</sub>-, Li-Salzen auf die Herztätigkeit und auf den Einfluß der Reizung des N. vago-sympathicus auf das Herz untersucht. Die isolierte Wirkung der verschiedenen Salze auf die Reizbildungsstelle wurde mit der „Filterblättchenmethode“ geprüft.

2. Die untersuchten Salze Rb, NH<sub>4</sub>, Cs und Li können beim Kaltblüterherzen nur bezüglich bestimmter *Teilfunktionen* K-Salze ersetzen.

3. RbCl wirkt auf die Reizbildung beschleunigend, auf die Erregungsleitung und Kontraktilität hemmend ein. Rb verhält sich also dem K-Salz am ähnlichsten.

4. CsCl hat einen hemmenden Einfluß auf sämtliche Teilfunktionen des Herzens. Oft ist eine periodische Frequenzänderung bei Cs-Einwirkung zu beobachten.

5. NH<sub>4</sub>Cl wirkt auf die Herzreizbildung beschleunigend. Auch bei NH<sub>4</sub>-Anwendung zeigen sich periodische Frequenzänderungen. Auf die Erregungsleitung hat NH<sub>4</sub> besonders in höheren Konzentrationen einen hemmenden Einfluß. Die Kontraktilität wird durch NH<sub>4</sub> gesteigert.

6. Eine deutliche Wirkung des Li auf die Herzreizbildung und Kontraktilität konnte mit unseren Methoden nicht sicher beobachtet werden. Die Erregungsleitung wird etwas gehemmt.

7. Bei Zugabe von K-, Rb-, NH<sub>4</sub>-, Cs-, Li-Salzen zur normalen Ringerlösung wird die Vaguswirkung auf das Herz geschwächt.

## Literatur.

- <sup>1</sup> *Allen, F. u. R. Gottwick*: Ernährung Pflanze **29**, 393 (1933). — <sup>2</sup> *Backmann, E. L.*: Skand. Arch. Physiol. (Berl. u. Lpz.) **20**, 5 (1908). — <sup>3</sup> *Bassani*: Boll. Soc. Biol. sper. **8**, 1591 (1933). — <sup>4</sup> *Bener, A.*: Schweiz. med. Wschr. **1932 I**, 135. — <sup>5</sup> *Bornstein*: Arch. Physiol. **1909**, 100. — <sup>6</sup> *Bornstein*: Pflügers Arch. **174**, 352 (1918). — <sup>7</sup> *Braun*: Arch. f. exper. Path. **94**, 222 (1922). — <sup>8</sup> *Busquet, H.*: C. r. Soc. Biol. Paris **86**, 106 (1922). — <sup>9</sup> *ten Cate, J.*: Arch. néerl. Physiol. **6**, 269, 372 (1922). — <sup>10</sup> *Carlson, A. J.*: Erg. Physiol. **8**, 371 (1909). — <sup>11</sup> *Dishoek, van*: Inaug.-Diss. Utrecht 1927. — <sup>12</sup> *Dubière, W.*: C. r. Soc. Biol. Paris **97**, 193, 1833 (1927). — <sup>13</sup> *Dubière, W. et L. de Borggraej*: C. r. Soc. Biol. Paris **98**, 335 (1928). — <sup>14</sup> *Haberland, L.*: Z. Biol. **72**, 1 (1920). — <sup>15</sup> *Herz, W.*: Inaug.-Diss. Köln 1935. — <sup>16</sup> *Höber, R.*: Physiologische Chemie der Zellen und Gewebe, 5. Aufl. Leipzig 1924. — <sup>17</sup> *Höber, R.*: Handbuch der experimentellen Pharmakologie, Bd. 3, I, S. 214. 1927. — <sup>18</sup> *Israel, P. S.*: Atti Accad. naz. Lincei **11**, 498 (1930). — <sup>19</sup> *Jolles, W. H.*: Inaug.-Diss. Utrecht 1917. — <sup>20</sup> *Kisch, Br.*: Arch. f. exper. Path. **116**, 189 (1926). — <sup>21</sup> *Kisch, Br.*: Pflügers Arch. **214**, 662, 669 (1926). — <sup>22</sup> *Kisch, Br.*: Z. Kreislaufforsch. **19**, 657 (1927). — <sup>23</sup> *Kisch, Br.*: Arch. f. exper. Path. **117**, 31 (1927). — <sup>24</sup> *Kisch, Br.*: Arch. f. exper. Path. **122**, 257 (1927). — <sup>25</sup> *Kisch, Br.*: Pflügers Arch. **215**, 673 (1927). — <sup>26</sup> *Kisch, Br.*: Pharmakologie des Herzens. Handbuch für normale Physiologie, Bd. 7, I. 1927. — <sup>27</sup> *Kisch, Br.*: Biochem. Z. **271**, 131 (1934). — <sup>28</sup> *Kisch, Br.*: Z. Kreislaufforsch. **26**, 308 (1934). — <sup>29</sup> *Kisch, Br.*: *Abderhaldens Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden*, Abt. V, Teil 8, S. 1191. 1935. — <sup>30</sup> *Kisch, Br. u. P. Giliberti*: Arch. f. exper. Path. **177**, 142 (1935). — <sup>31</sup> *Kolm u. Pick*: Pflügers Arch. **185**, 235 (1920). — <sup>32</sup> *Külz, W. u. I. Pauls*: Arch. f. exper. Path. **110**, 351 (1925). — <sup>33</sup> *Libbrecht*: Arch. internat. Physiol. **15**, 446 (1920); **16**, 448 (1921). — <sup>34</sup> *Lindemann, V. F.*: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **26**, 816 (1929). — <sup>35</sup> *Lingle*: Amer. J. Physiol. **4**, 256 (1900); **8**, 75 (1902). — <sup>36</sup> *Loewi*: Arch. f. exper. Path. **83**, 366 (1918). — <sup>37</sup> *Loewi*: Pflügers Arch. **188**, 87 (1921). — <sup>38</sup> *Lussana, F.*: Arch. internat. Physiol. **11**, 1 (1911/12); **13**, 415 (1913). — <sup>39</sup> *Mengani, G.*: Arch. Sci. Farmacol. **3**, 45 (1934). — <sup>40</sup> *Moracci, E.*: Arch. di Fisiol. **29**, 487 (1931). — <sup>41</sup> *Pick*: Wien. klin. Wschr. **1920 II**. — <sup>42</sup> *Pickering, J. W.*: J. of Physiol. **14**, 383 (1893). — <sup>43</sup> *Ringer, S.*: J. of Physiol. **3**, 195 (1880/82). — <sup>44</sup> *Ringer, S.*: J. of Physiol. **4**, 370 (1884). — <sup>45</sup> *Ringer, S.*: J. of Physiol. **18**, 425 (1895). — <sup>46</sup> *Roffo, A. H. et L. Ramirez*: Bol. Inst. Med. exper. Cánc. Buenos Aires **1**, 93, 136, 571, 630, 725 (1925); **2**, 358, 363 (1926). — <sup>47</sup> *Sakai, Takuzo*: Z. Biol. **64**, 505 (1914). — <sup>48</sup> *Scharrer, K. u. W. Schropp*: Ernährung Pflanze **29**, 413 (1933). — <sup>49</sup> *Smits, E.*: Onderzoek. physiol. Labor. Utrecht **5**, 136 (1925). — <sup>50</sup> *Stanbury, F. A.*: J. Mar. biol. Assoc. U. Kingd. **19**, 931 (1934). — <sup>51</sup> *Steffens*: Inaug.-Diss. Köln 1937 (noch nicht veröffentlicht). — <sup>52</sup> *Takahashi*: Johoku Z. exper. Med. **22**, 65, 74 (1933). — <sup>53</sup> *Ullmann, Th.*: Z. Kreislaufforsch. **26**, 248 (1934). — <sup>54</sup> *Westenbrink, H. G. K. et Ph. Arons*: Arch. néerl. Physiol. **15**, 238 (1930). — <sup>55</sup> *Zondeck, S. G.*: Biochem. Z. **121**, 76, 87 (1921). — <sup>56</sup> *Zondeck, S. G.*: Die Elektrolyte. Berlin: Julius Springer 1927. — <sup>57</sup> *Zwaardemaker, H.*: Erg. Physiol. **24**, 166 (1925). — <sup>58</sup> *Zwaardemaker, H.*: Erg. Physiol. **25**, 535 (1926). — <sup>59</sup> *Zwaardemaker, H.*: Med. Welt **3**, 522 (1929). — <sup>60</sup> *Zwaardemaker, H. u. J. W. Lely*: Onderzoek. physiol. Labor. Utrecht **18**, 442 (1918). — <sup>61</sup> *Zwaardemaker, H., W. E. Ringer u. E. Smits*: Versl. Akad. Wetensch. Amsterd., Wis. en naturk. Afd. **32**, 617 (1923).